

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-210928

(43) 公開日 平成4年(1992)8月3日

(51) Int.Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/34	C	7329-4C		
A 6 1 F 13/00		7108-4C		
A 6 1 K 9/00	G	7329-4C		
37/02		8317-4C		
		7108-4C		
			A 6 1 L 15/01	

審査請求 有 発明の数 2 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-36099  
(62) 分割の表示 特願昭58-70179の分割  
(22) 出願日 昭和58年(1983)4月22日  
  
(31) 優先権主張番号 8 2 1 1 7 0 4  
(32) 優先日 1982年4月22日  
(33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 590004871  
インベリアル ケミカル インダストリー  
ズ ビーエルシー  
イギリス国 ロンドン ミルバンク イン  
ベリアル ケミカル ハウス (番地なし)  
(72) 発明者 ジェフリー リチャード チャーチル  
イギリス国チエシャー マクレスフィールド  
ド オールドリー パーク (番地なし)  
(72) 発明者 フランシス ゴウランド ハッチンソン  
イギリス国チエシャー マクレスフィールド  
ド オールドリー パーク (番地なし)  
(74) 代理人 弁理士 矢野 敏雄

(54) 【発明の名称】 コポリマーを含有する製薬または獣医薬組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 コポリマーを含有する製薬的または獣医学的  
な持続放出性医薬組成物。

【構成】 薬理的に有用なポリペプチドと、製薬的または  
獣医学的に認容性で、両親媒性の架橋されていない線  
状、分枝状またはグラフトブロックコポリマーとから成  
り、その際にコポリマーが最小平均分子量5000を有  
し、コポリマーが式：A<sub>n</sub> (B A)<sub>n</sub>。またはB<sub>n</sub> (A  
B)<sub>n</sub>。の線状ブロックコポリマーであるかまたは式：

A B<sub>n</sub>。またはB A<sub>n</sub>。

のグラフトまたは分枝状ブロックコポリマーであり、か  
つ疎水性ポリマーAが

- [-CH (CH<sub>3</sub>) -CO-O-] <sub>n</sub> -

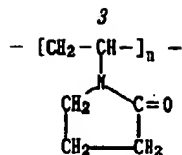
のポリ (D-, L-又はDL-乳酸) およびポリ (D  
-, L-又はDL-ラクチド)、式：

- [-CH<sub>2</sub> -CO-O-] <sub>n</sub> -

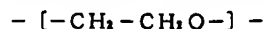
のポリグリコール酸およびポリグリコリド並びに前記ポ  
リマーが誘導されるモノマー2種以上から誘導されるコ  
ポリマーから選択され、親水性ポリマーBがポリビニル  
アルコール、ポリビニルピロリドン及びポリエチレンオ

キシド又はポリエチレングリコール並びにそれらのコポ  
リマーから選択されるコポリマー。





のポリビニルピロリドン及び式：



のポリエチレンオキシド又はポリエチレングリコール並びに前記のポリマーが誘導されるモノマー2種以上から誘導されるコポリマーから選択されるコポリマーであり、水または水性、生理的タイプの環境中に置かれた際に水を吸収してヒドロゲルを形成し得ることを特徴とする、製薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、水性、生理的タイプの環境に置かれた際に長期間にわたってのポリペプチドの連続的放出を与える薬理的に活性のポリペプチドの製薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】特定の薬剤は1度の投与後長期間にわたって連続的に放出させるのが臨床実地で重要な実用上の利点を有することは以前から認められており、かつ多数の臨床上有用な薬剤の長期放出を経口投与後に【例えば“レミングトンズ・ファーマシューチカル・サイエンス（Remington's Pharmaceutical Sciences）”、第15版（1975年）、第1618頁～第1631頁。Mack Publishing Company発行（米国ペンシルバニア州イーストン在）】、腸管外投与後に（前掲書、第1631頁～第1643頁）および局所適用後に（例えば英国特許第1351409号明細書）与える組成物が既に開発された。腸管外投与の好適な方法は皮下注射または薬剤を含む固形、例えばベレットまたはフィルムの植込みであり、多数のかかる植込み可能なデバイスが記載されている。特に多くの薬剤に関して長期間の薬剤放出を与える好適な植込み可能なデバイスが薬剤を生物分解性ポリマーで包囲することにより、または薬剤をか

かるポリマーのマトリクス中に分散させることにより得られ、したがって薬剤はポリマーマトリクスの分解が進むにつれて放出されることが知られている。

【0003】かかる持続的な放出組成物に使用される好適な生物分解性ポリマーは周知であり、かつ水性、生理的タイプの環境に置かれた際に加水分解によって徐々に分解されるポリエステルを包含する。使用された詳細なポリエステルはヒドロキシカルボン酸から誘導されるものであり、かつ公知技術はα-ヒドロキシカルボン酸、特にラセミ形および光学活性形両方の形の乳酸およびグリコール酸から誘導されるポリマーおよびコポリマーに向けられてきた【米国特許第3773919号および同

第3887699号明細書；ジャッカニッツ他共著、“コントラセプション（Contraception）”、第8巻（1973年）、第227頁～第234頁；アンダーソン（Anderson）他共著、同第11巻（1976年）、第375頁～第384頁；ワイズ（Wise）他共著、“ライフ・サイエンス（Life Sciences）”、第19巻（1976年）、第867頁～第874頁；ウッドランド（Woodland）他共著、“ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリ（Journal of Medical Chemistry）”、第16巻（1973年）、第897頁～第901頁；ヨールズ（Yolles）他共著、“ブリティッシュ・オブ・ザ・パレンテラル・ドラッグ・アソシエーション（Bulletin of the Parenteral Drug Association）”、第30巻（1976年）、第306頁～第312頁；ワイズ（Wise）他共著、“ジャーナル・オブ・ファーマシー・アンド・ファーマコロジー（Journal of Pharmacy and Pharmacology）”、第30巻（1978年）、第686頁～第689頁および第31巻（1979年）、第201頁～第204頁】。

【0004】英国特許第1325209号（相当米国特許第3773919号）明細書および米国特許第3887669号明細書はポリペプチドの長期間のまたは持続的放出に関する。後者はインシュリンのみを挙げているが、かかる処方の詳細な例を含んでいず、かつポリペプチドに関する記載はまったく推論的であり、かつ該明細書に記載された種類の組成物に混入し得るとされている多数の種類の薬剤の広範な記載の中でのみ現われるにすぎない。事実該明細書で言及された、ポリペプチドを除く他のタイプの薬剤は実質的にすべて相対的に疎水性であり、かつ相対的に低い分子量を有しており、かつ該明細書には、その多くが相対的に親水性であり、かつ相対的に高い分子量を有するポリペプチドの十分に接続的な放出組成物を得るべく探求している際に遭遇した困難を認める記載はない。

【0005】薬剤の“持続的な”または“延長された”放出が連続的ないしは非連続的であってよいことは認められよう。

【0006】ところで実際に公知技術、詳細には、英国特許第1325209号明細書の知識をポリペプチドの組成物の製造に適用する際多くの場合組成物からのポリペプチドの放出は長期間にわたって起るが非連続的であることが判明した。例えば該明細書に記載されているようなポリラクチドポリマーからのポリペプチドの放出はしばしば有意の誘導期が先行し、その期間中はポリペプチドは放出されず、または多相であり、かつ若干のポリペプチドが放出される第1期、少量にすぎないポリペプチドが放出されるかまたはポリペプチドは放出されない











## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 37/24		8317-4C		
37/42		8317-4C		
37/43		8317-4C		
37/54		8317-4C		
37/66	H	8317-4C		
39/00	G	8413-4C		
39/395	M	8413-4C		
A 6 1 L 15/16				
C 0 8 G 63/08	NLW	7211-4J		
81/00	NUS	7142-4J		